

女子急性単純性膀胱炎における抗菌剤治療後の再燃・再感染に関する研究
二重盲検法による Cinoxacin の dose response の検討 (第二報)

熊本悦明・西尾 彰・生垣舜二・塚本泰司・酒井 茂

札幌医科大学泌尿器科

水 戸 部 勝 幸

酒田市立病院泌尿器科

本 間 昭 雄・青 山 龍 生

旭川赤十字病院泌尿器科

田宮 高宏・高塚 慶次・宮本 慎一

砂川市立病院泌尿器科

島 村 昭 吾・疋 田 政 博

札幌通信病院泌尿器科

寺 田 雅 生・江 夏 朝 松

王子総合病院泌尿器科

児 玉 直 彦

市立室蘭総合病院泌尿器科

丹 田 均・加藤 修爾・大西 茂樹

東札幌三樹会病院泌尿器科

古 屋 聖 児

北見赤十字病院泌尿器科

坂井 千三・丸 山 務・甲斐 明美

東京都立衛生研究所

三 宅 浩 次

(コントローラー)

札幌医科大学公衆衛生学教室

(昭和 57 年 12 月 23 日受付)

Cinoxacin の女子急性単純性膀胱炎に対する治療効果を、単に投与期間中の治癒率のみでなく投与中止後 1 週間後の再発率を検討することにより、その治癒効果がどの程度充分なものであったか検討してみた。すなわち、UTI 判定基準の条件をみたしている女子急性単純性膀胱炎に対し、Cinoxacin 1 日投与量 800 mg, 400 mg, 200 mg, 100 mg (分 2) の 4 群で 3 日間治療し、その著効例 138 例について引き続き 7 日間プラシボーを投与して、あとの炎症の再発の有無を検討した。検討は二重盲検法による比較試験で行なった。

(1) 再発を検討しえた症例はそのうち 82 例であり、22 例 (26.8%) に再発を認めた。投与量群間に有意な再発率の差は認められなかった。

(2) 再発例中、治療前分離菌と異種または血清型別の異なる細菌を分離したものを再感染と判定して、同種菌分離のみを再燃と判定した。そして再燃率を算定してみると 15/82 例 (18.3%) で、再感染率は 7/82 例 (8.5%) となった。再燃率を投与量群別に検討してみると 800 mg 群 8.0%,

400 mg 群 17.6%, 200 mg 群 26.1%, 100 mg 群 23.5% となり, 800 mg 群の再燃率がやや低い成績であった。再感染率では群間にはっきりした差は認められていない。

(3) 再発後に分離された細菌の MIC は大部分が 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 治療開始時分離菌の MIC 分布と類似していた。

(4) 治療開始時分離菌の菌量と再発率には関連性が認められなかった。

女子急性単純性膀胱炎の治療を行なう場合投与抗菌剤の充分量を充分な期間与えないと再燃する可能性が少なくないといわれている。勿論, ある量以上の薬剤を長期間投与すれば, 再燃率が可能な限り抑制されることは改めて説明するまでもない。ただ, 過剰投与にいたらず必要にして充分な投与量, 投与期間を明らかにすることは必ずしも容易ではない。そのため投与する薬剤それぞれの必要な投与量, 投与期間の検討は今まであまり詳細に行なわれているとはいえない^{1,2)}。

そこで, その再燃予防に必要な投与量, 投与期間を検討する一つの試みとして, われわれは新しい quinolone-carboxylic acid 系抗菌剤である Cinoxacin (CINX) を用い, 1 日投与量 800 mg, 400 mg, 200 mg, 100 mg (いずれも分 2 投与) の 4 群で二重盲検法による 3 日間治療後の膀胱炎再燃を検討してみたので, その詳細について報告する。CINX 投与量 4 段階の 3 日間治療の臨床成績については既に詳細に報告³⁾ してあるので参照されたい。

なお膀胱炎治療後に再び発症するものには上記の再燃 (Relapse) のほかに再感染 (Reinfection) もあるわけであり, 一般的には両者を含めて再発 (Recurrence) と呼ばれている。今回の再燃率検討において, 再感染と鑑別するため, 同一菌種による再発例(全例 *Escherichia coli*) ではその治療前および再発後に分離された *E. coli* の血清型別同定を行ない, その血清型別の同一のもののみを再燃と判定し他を再感染と解釈し, 再発率を検討してある。

I. 研究対象と方法

1. 対 象

CINX 1 日投与量 800 mg, 400 mg, 200 mg, 100 mg の 4 群による 3 日間治療の臨床効果検討と, その後ブラシボー 7 日間投与による再発検討は二重盲検法にて行なった。その対象症例の構成を表示すると Table 1 のようになる。3 日目臨床効果判定可能であった 197 例中臨床効果が著効 (菌陰性化および症状完全消失) であった 138 例について, その後 7 日間ブラシボー投与で経過観察し, 治療開始日より 10 日目の臨床所見を check した。その検索が可能であった 82 例について種々検討を行なったわけである。ちなみに 3 日間治療後の臨床効果の群別成績を示すと Fig. 1, 2 のとおりである。その臨床効果には投与量の違いによる有意差は推計学的に認められていないが, 800 mg 投与群の著効率が他投与量群よりやや高い所見になっていた。

再発検討対象の 82 例の内訳は 800 mg 投与群 25 例, 400 mg 投与群 17 例, 200 mg 投与群 23 例, 100 mg 投与群 17 例であった。その背景因子をまとめると Table 2 に示すとおりであり, 特に有意な偏りは認められなかった。

2. 方 法

3 日間治療後臨床効果の検討とその後 1 週間放置後の再発の検討はともに二重盲検法により行ない, すべての所見を確定の後 key code を開封して解析を行なった。

(1) 再発判定基準

再発と判定したものは, ブラシボー 7 日間投与後に Table 3 に示すように, 尿所見, 自覚症状が再び増悪し, 治療前の膀胱炎診断基準 (UTI 研究会薬効判定基準による) にまで完全に戻ったものである。(なお, 再発検討対象は 3 日間治療後にすべての所見が消失したもので

Table 1 Number of cases evaluated for recurrence after 1-week placebo administration

Dose of CINX (mg/day)	No. of cases evaluated for clinical efficacy after 3 days' treatment	No. of cases evaluated as excellent efficacy	Drop-out in 1-week follow-up	No. of cases evaluated for recurrence
800	56	42	17	25
400	44	30	13	17
200	51	35	12	23
100	46	31	14	17
Total	197	138	56	82

Fig. 1 Overall clinical efficacy after 3 days' treatment of CINX

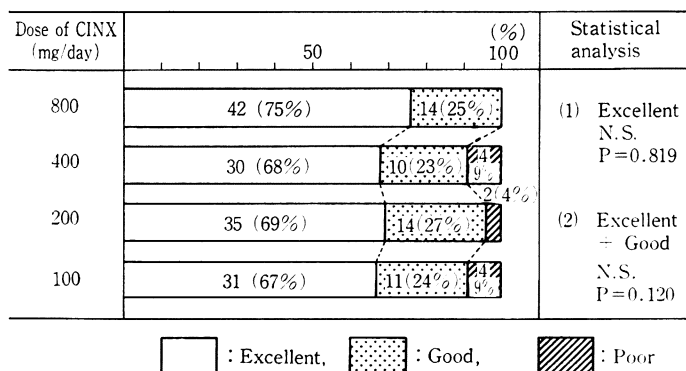
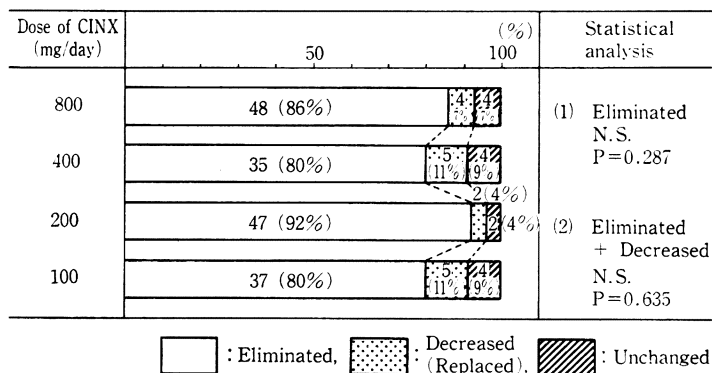


Fig. 2 Efficacy on bacteriuria after 3 days' treatment of CINX



ある。

ブラシボー 7 日間投与後そのように全症状の完全な再増悪は認めないが、尿中細菌が一応 10^8 cells/ml 以上のレベルまで戻ったものは他所見の有無を問わず再発疑いと判定した。

(2) 細菌学的検討

再発検討時に分離、同定された細菌およびその症例の治療前分離菌については CINX に対する MIC 測定を日本化学療法学会標準法により行なった。

治療前および再発後共に *E. coli* が分離された場合は、分離株の O および H 抗原の血清型別と本菌の易熱性毒素 (LT) および耐熱性毒素 (ST) の産生能についてもあわせて検討した。上記試験の実施に際してはコントローラーにより菌にランダム番号をつけ、ブラインド性を保ち行なった。

(3) 再燃、再感染の判定

再発例および再発疑い例で分離された細菌について、同定および血清型別判定 (*E. coli* のみ) を行なった結果、治療前分離菌と再発検討時分離菌が同一なものは再

燃 (再燃の疑い) とし、異種のものまたは異血清型別のものは再感染 (再感染の疑い) と判定した。

II. 成 績

CINX 1 日投与量 800 mg, 400 mg, 200 mg, 100 mg で 3 日間治療後、7 日間ブラシボー投与時の臨床症状を各投与量群別にまとめると Table 4, 5, 6, 7 となる。再発例および再発疑い例の判定は前述の基準に従って行なったが、*E. coli* の血清型別において、O 抗原が同一であるにもかかわらず H 抗原が異なるものが 3 例に認められている。すなわち、治療前 O75 : H5, 10 日目 O75 : H- が 1 例 (Table 6 No. e*) と治療前 O34 : H-, 10 日目 O34 : H1 1 例 (Table 7 No. a*) および治療前 O2 : H-, 10 日目 O2 : H4 1 例 (Table 7 No. c*) である。これらの菌はいずれも運動性が弱く同一菌種であっても H 抗原は時に variable であることもあるので、前後共同一血清型菌とし、再燃と判定することにした。

なお、他の再燃と判定した *E. coli* については前と後で O 抗原、H 抗原の組合せが異なるものは認められなかった。また分離株の易熱性毒素 (LT)、耐熱性毒素

Table 2 Background of cases evaluated for recurrence

Dose (mg/day) Item	800mg	400mg	200mg	100mg	Total	Statistical analysis
Age						
16~19y.	0	0	1	1	2 (2%)	N.S. P=0.7806
20~29y.	5	3	7	4	19 (24%)	
30~39y.	8	4	2	2	16 (20%)	
40~49y.	1	3	6	5	15 (18%)	
50~59y.	6	5	5	3	19 (24%)	
60~69y.	5	2	2	2	11 (12%)	
Frequency of simple cystitis						
0/12M	15	14	19	10	58 (71%)	N.S. P=0.1599
over once/12M	10	3	4	7	24 (29%)	
Colony count						
10 ⁷ cells/ml	10	5	11	7	33 (40%)	N.S. P=0.4966
10 ⁶ cells/ml	9	4	4	6	23 (28%)	
10 ⁵ cells/ml	4	4	5	3	16 (20%)	
10 ⁴ cells/ml	2	4	3	1	10 (12%)	

Table 3 Criteria for evaluation of recurrence in acute simple cystitis

Symptoms of bladder irritability		(-)			(+)					
					Miction pain (-)			Miction pain (+)		
		+	±	+ ~ + + +	-	±	+ ~ + + +	-	±	+ ~ + + +
Pyuria										
Bacteriuria	-									
	< 10 ³ cells/ml									
	10 ³ cells/ml									
	≥ 10 ⁴ cells/ml									

 : Judged as recurrence  : Judged as suspicious recurrence

(ST) 産生能は全て陰性で、今回の検討には利用できなかった。

以上所見を再燃、再感染別に別の形でまとめてみると Table 8 のようになる。再発を検討し得た症例は 82 例であるが、そのうち再発例または疑い例も含めると 22 例 26.8% に認められている。CINX 投与量別にみても再発の頻度に推計学的な有意差は認められていない。しかし、再燃の疑いありとされる症例も含めて、再燃例を検討すると、800 mg 投与群の再燃率は 8.0% で、他の 400 mg 投与群 17.6%, 200 mg 投与群 26.1%, 100 mg 投与群 23.5% と比較するとやや低くなっていた。この

所見は前述したように 800 mg 投与群が 3 日間治療時の臨床効果で他の投与量群よりやや優れていたことと軌を一にする興味ある所見といえよう。

再感染と判定した異菌種または *E. coli* の異なった血清型菌出現例で、再感染としたものには投与量別に明らかな出現率の差はみられなかった。

上述の再燃および再感染を含め、再発検討時に出現した細菌について、その CINX による MIC 値の分布をまとめると Fig. 3 のようになる。再燃、再感染を含めて、22 株ある中 2 株は 100 μg/ml であったが他はすべて 1.56 μg/ml または 3.13 μg/ml に集中していた。これは

Table 4 Changes of clinical findings due to 1-week placebo administration.

[Cases evaluated as excellent efficacy in 3 days' treatment of CINX 800mg/day]

Symptoms of bladder irritability		(-)			(+)					
					Miction pain (-)			Miction pain (+)		
Pyuria		-	±	+ ~ + + +	-	±	+ ~ + + +	-	±	+ ~ + + +
Bacteriuria	—	20			1					
	< 10 ³ cells/ml									
	10 ³ cells/ml									
	≥ 10 ⁴ cells/ml	1(d)						1(c)		2(a,b)

□ : Judged as recurrence □ : Judged as suspicious recurrence

List of recurrent and suspicious recurrent cases

No.	Before			10 days later			Relapse or Reinfection
	Isolates	MIC of CINX	Serotype	Isolates	MIC of CINX	Serotype	
a	<i>E. coli</i>	1.56	O16 : H6	<i>E. coli</i>	3.13	O16 : H6	Relapse
b	<i>E. coli</i>	3.13	—	<i>C. diversus</i>	3.13	—	Reinfection
c	<i>E. coli</i>	3.13	O6 : H1	<i>E. coli</i>	1.56	O6 : H1	Relapse
d	<i>E. coli</i>	1.56	—	<i>S. epidermidis</i>	100	—	Reinfection

Table 5 Changes of clinical findings due to 1-week placebo administration.

[Cases evaluated as excellent efficacy in 3 days' treatment of CINX 400mg/day]

Symptoms of bladder irritability		(-)			(+)					
					Miction pain (-)			Miction pain (+)		
Pyuria		-	±	+ ~ + + +	-	±	+ ~ + + +	-	±	+ ~ + + +
Bacteriuria	—	11		2						
	< 10 ³ cells/ml									
	10 ³ cells/ml									
	≥ 10 ⁴ cells/ml	2(c,d)					1(b)			1(a)

□ : Judged as recurrence □ : Judged as suspicious recurrence

List of recurrent and suspicious recurrent cases

No.	Before			10 days later			Relapse or Reinfection
	Isolates	MIC of CINX	Serotype	Isolates	MIC of CINX	Serotype	
a	<i>E. coli</i>	1.56	O75 : H5	<i>E. coli</i>	1.56	O75 : H5	Relapse
b	<i>E. coli</i>	3.13	O18 : H-	<i>E. coli</i>	3.13	O18 : H-	Relapse
c	<i>E. coli</i>	1.56	O5 : H9	<i>E. coli</i>	1.56	O5 : H9	Relapse
d	<i>E. coli</i>	1.56	O16 : H6	<i>E. coli</i>	1.56	O100 : H10	Reinfection

Table 6 Changes of clinical findings due to 1-week placebo administration.
[Cases evaluated as excellent efficacy in 3 days' treatment of CINX 200mg/day]

Symptoms of bladder irritability		(-)			(+)					
					Miction pain (-)			Miction pain (+)		
Pyuria		-	±	+ ~ + + +	-	±	+ ~ + + +	-	±	+ ~ + + +
Bacteriuria	—	12							1	
	<10 ³ cells/ml									
	10 ³ cells/ml	1 (j)								2 (d,e)
	≥10 ⁴ cells/ml			1 (i)			1 (h)		2 (f,g)	3 (a,b,c)

: Judged as recurrence: Judged as suspicious recurrence

List of recurrent and suspicious recurrent cases

No.	Before			10 days later			Relapse or Reinfection
	Isolates	MIC of CINX	Serotype	Isolates	MIC of CINX	Serotype	
a	<i>E. coli</i>	3.13	O148 : H15	<i>E. coli</i>	3.13	out : H15	Reinfection
b	<i>E. coli</i>	3.13	O2 : H4	<i>E. coli</i>	3.13	O2 : H4	Relapse
c	<i>E. coli</i>	3.13	O2 : H4	<i>E. coli</i>	3.13	O2 : H4	Relapse
d	<i>E. coli</i>	1.56	O1 : H7	<i>E. coli</i>	1.56	O1 : H7	Relapse
e*	<i>E. coli</i>	3.13	O75 : H5	<i>E. coli</i>	3.13	O75 : H-	Relapse
f	<i>E. coli</i>	3.13	O18 : H4	<i>E. coli</i>	1.56	O18 : H4	Relapse
g	<i>E. coli</i>	3.13	—	<i>P. mirabilis</i>	3.13	—	Reinfection
h	<i>E. coli</i>	3.13	O148 : H-	<i>E. coli</i>	3.13	O14 : H-	Reinfection
i	<i>E. coli</i>	1.56	O148 : H-	<i>E. coli</i>	1.56	O148 : H-	Relapse
j	<i>E. coli</i>	1.56	—	<i>S. epidermidis</i>	100	—	Reinfection

Table 7 Changes of clinical findings due to 1-week placebo administration.
[Cases evaluated as excellent efficacy in 3 days' treatment of CINX 100mg/day]

Symptoms of bladder irritability		(-)			(+)					
					Miction pain (-)			Miction pain (+)		
Pyuria		-	±	+ ~ + + +	-	±	+ ~ + + +	-	±	+ ~ + + +
Bacteriuria	—	13								
	<10 ³ cells/ml									
	10 ³ cells/ml	1 (d)								
	≥10 ⁴ cells/ml					1 (c)	1 (b)			1 (a)

: Judged as recurrence: Judged as suspicious recurrence

List of recurrent and suspicious recurrent cases

No.	Before			10 days later			Relapse or Reinfection
	Isolates	MIC of CINX	Serotype	Isolates	MIC of CINX	Serotype	
a*	<i>E. coli</i>	3.13	O34 : H-	<i>E. coli</i>	3.13	O34 : H1	Relapse
b	<i>E. coli</i>	3.13	O75 : H-	<i>E. coli</i>	1.56	O75 : H-	Relapse
c*	<i>E. coli</i>	1.56	O2 : H-	<i>E. coli</i>	1.56	O2 : H4	Relapse
d	<i>E. coli</i>	3.13	O6 : H1	<i>E. coli</i>	3.13	O6 : H1	Relapse

Table 8 Ratio of relapse and reinfection in recurrent cases

Dose of CINX (mg/day)	No. of follow-up cases	Recurrence			Relapse			Reinfection		
			Suspicious	Sub-total		Suspicious	Sub-total		Suspicious	Sub-total
800	25	2 (8.0)	2 (8.0)	4 (16.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (8.0)
400	17	1 (5.9)	3 (17.6)	4 (23.5)	1 (5.9)	2 (11.8)	3 (17.6)	0	1 (5.9)	1 (5.9)
200	23	3 (13.0)	7 (30.4)	10 (43.5)	2 (8.7)	4 (17.4)	6 (26.1)	1 (4.3)	3 (13.0)	4 (17.4)
100	17	1 (5.9)	3 (17.6)	4 (23.5)	1 (5.9)	3 (17.6)	4 (23.5)	0	0	0
Total	82	7 (8.5)	15 (18.3)	22 (26.8)	5 (6.1)	10 (12.2)	15 (18.3)	2 (2.4)	5 (6.1)	7 (8.5)

() : %, Statistical analysis : N.S.

Fig. 3 MIC distribution of CINX for isolates from recurrent cases

MIC (μg/ml)	1.56	3.13	100
Dose (mg/day)			
800	○	● ▲	△
400	● ○ △	○	
200	○ ○ ○	● ○ ▲ △	△
100	○ ○	● ○	

- : Relapse
- : Suspicious relapse
- ▲ : Reinfection
- △ : Suspicious reinfection

治療前分離菌の MIC 分布と酷似している。CINX 3 日間治療後もなお細菌残存をみた例の分離菌 MIC 分布は、別報で報告してあるが、参考のため表示すると Table 9 のとおりである。このように治療に抵抗して残存した細菌は MIC が 100 μg/ml 以上と高く、しかも *Staphylococcus epidermidis* などの球菌が多いのに反し、再発時の分離菌は MIC は 1.56~3.13 μg/ml と低値で、しかも殆どが *E. coli* を中心とする GNR となっている。これは非常に示唆にとんだ注目すべきデータと考え

ている。

なお今回の再発検討の対象からはずした症例ではあるが、CINX 3 日間治療後評価が有効であった 15 症例（菌消失はあるが他所見が残るもの）についても、1 週間ブランボー投与で経過を観察してあるので、参考のため付記すると Fig. 4 のようになる。治療薬剤の投与量群間に差がないのでまとめて図示してある。15 症例中 11 例は自然治癒機序により、1 週間のブランボー投与期間中に残っていた自覚症状や尿中白血球がほぼ正常化している。3 例のみが再燃し、1 例が再燃疑いになっている。再燃率 3/15 (20.0%) で、再燃疑いを合わせても 4/15 (26.7%) であり、3 日間治療後全所見正常化していた著効例の再燃率と大差はなかった。このことは細菌が消失しておれば自覚症状や尿中白血球がなお残っていても、その殆どが炎症の残像すなわち炎症による膀胱粘膜の組織変化が完全に正常化しきれないでいるにすぎないことを示唆するような所見であるといえよう。

再発率を治療前分離菌の菌量別に検討したもののが Table 10 である。薬剤投与量別の再発率に差は認められていないので、全体としてまとめてある。表に見られるように治療前の尿中細菌数と再燃率、再感染率との間

Table 9 MIC distribution of CINX for isolates after 3 days' CINX treatment

MIC (μg/ml)	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800
Dose (mg/day)										
800		1			1		1	1		4
400		1					2		1	3
200						1	3			1
100	1	1				1	1			4
Total	1	3	0	0	1	2	7	1	1	12

Fig. 4 Changes of clinical finding due to 1-week placebo administration
(Cases evaluated as good efficacy in 3 days' CINX treatment)

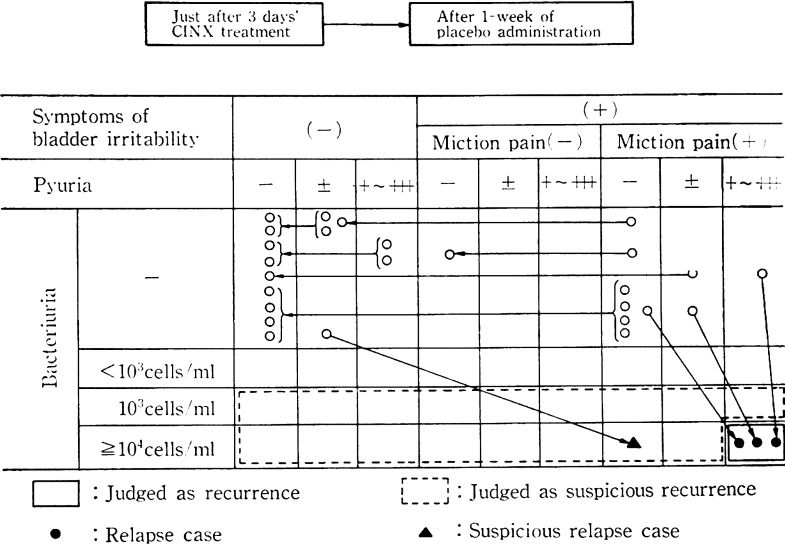


Table 10 Colony count before CINX treatment in recurrent cases

Colony count before treatment	No. of cases	Recurrence			Relapse			Reinfection		
			Suspicious	Sub-total		Suspicious	Sub-total		Suspicious	Sub-total
10 ⁷ cells/ml	33	5 (15.2)	8 (24.2)	13 (39.4)	3 (9.1)	4 (12.1)	7 (21.2)	2 (6.1)	4 (12.1)	6 (18.2)
10 ⁶ cells/ml	23	2 (8.7)	2 (8.7)	4 (17.4)	2 (8.7)	2 (8.7)	4 (17.4)	0	0	0
10 ⁵ cells/ml	16	0	2 (12.5)	2 (12.5)	0	2 (12.5)	2 (12.5)	0	0	0
10 ⁴ cells/ml	10	0	3 (30.0)	3 (30.0)	0	2 (20.0)	2 (20.0)	0	1 (10.0)	1 (10.0)
Total	82	7 (8.5)	15 (18.3)	22 (26.8)	5 (6.1)	10 (12.2)	15 (18.3)	2 (2.4)	5 (6.1)	7 (8.5)

() : %

には関連性がなく、治療前の菌数が多いときに再発が多くなるというような知見は得られなかった。

III. 考 察

CINX は尿中有効濃度を長く維持し、かつ膀胱炎分離菌に対する MIC 分布が 1.56~3.13 μg/ml 付近に集中していることから、膀胱炎の治療ではかなりの効果が期待される。事実、1 日投与量 100 mg 以上であれば 3 日間治療で 90% 以上の有効率が得られている。細菌尿消失率も 80% 以上になっている。ただ、3 日間治療によりそのような治療効果を得ていても除菌効果が完全でなく、治療中止後再発してくる可能性はないかという点が臨床上興味のあるところである。

そもそも女子急性膀胱炎の場合、炎症は膀胱内のみに局限することなく、尿道にも広がっており、事実上は尿道膀胱炎というべきものであろう。そのために起炎菌も膀胱はもとより尿道にも多数存在している。抗菌剤により細菌が膀胱内からは消失してしまっても、解剖学的条件から除菌され難い尿道には細菌がなお残るという可能性は高い。本治験とは別のわれわれの検討⁴⁾で、かなりの症例に、膀胱尿所見は正常化しても尿道 smear に細菌や白血球が認められることが確かめられている。しかし、治療後も尿道に少数の細菌が残存したとしても、殆どの例では自然治癒機序により排除消失されてしまう。しかし、一部の症例ではそれが長く残存し、時に増

Table 11 Serotype of *E. coli* isolated from female acute simple cystitis

O-Serotype	<i>E. coli</i> with same serotype before and after treatment	<i>E. coli</i> with different serotype before and after treatment (2 cases)
O1	1	
O2	3	
O5	1	
O6	2	
O16	1	1
O18	2	
O34	1	
O75	3	
O100		1
O148	1	1
Untypable		1
	15	4
Total	19	

菌して膀胱内に再侵入し、膀胱炎を再燃させることがある。投与した抗菌剤の投与量・投与期間が充分であれば、上述のように尿道内菌残存を許さないはずであるが、不十分な場合には膀胱炎再燃を起こす可能性は充分ある。

今回の trial でも 3 日間の CINX 投与ですべての臨床症状が消失した症例でも、1 週間後には 8.5% の症例で再発をみており、さらに尿中細菌が 10^3 cells/ml 以上再増殖をみたものすべてを合わせると 26.8% になる。これはかなりの例で尿道に細菌残存があったことを示しているといえよう。再燃菌の MIC が治療前分離菌の MIC と同値であることは薬剤量が不足であったというよりは、投与期間が短く、尿道の壁の奥に存在する細菌にまで薬剤が到達するチャンスが少なかったためと推察している。それらをも充分排除するにはある程度長期間の治療が必要なのではなかろうか。

ただ、3 日間投与の CINX 量が 800 mg と多い場合の再燃率が他の 400 mg 以下の投与量群のその約半分であったということは、やはり投与量が多い方が尿道内粘膜下の細菌除去率が高くなるものと思われる。とはいえ充分量と考えられる 800 mg でも、なお 3 日以上薬剤投与なくしては尿道内細菌を充分に除去することは不可能であったということであろう。今後は 1 週間前後の投与による再発率の検討が必要になると考えている。

再発例の分離菌検討で、治療前の *E. coli* と異なる種類の細菌が分離されたものは 22 例中わずか 4 例のみで、他の 18 例は前後共いずれも *E. coli* であった。しかし、これら *E. coli* の血清型別成績では、18 例中 15 例

(83%) は同一型であったが、3 例 (17%) は血清型の異なるものであった。再発を検討する場合、このように血清型の検討を行なわないと再燃と再感染とを区別することがむずかしい。ただ、血清型の異なる *E. coli* や異菌種による再発が直ちに新たな感染すなわち再感染とすべきや否やについては議論のあるところであろう。治療前から共存していた minor flora による菌交代かもしれない。

今回の検討症例での再感染例では 7 例中 5 例は MIC の高くない異菌種または血清型の異なる *E. coli* によるものであったが、2 例は CINX 治療に抵抗して残存したとも考えられる高 MIC の細菌によるものであった。そのため異菌種のすべてが尿道外からの再感染と断定することはあるいは早計かもしれないが、一応今回は同一血清型の *E. coli* によるもののみを再燃とし、他はすべて再感染と判定して取り扱った。この再感染の判定に関しては今後更に検討を要する問題点であろうと考える。

なお再発した症例で、治療前後で *E. coli* が分離されたものに行なった血清型別の型別分布をまとめてみると、Table 11 のようになる。検討し得た株数が少なく、結論的なことはいえないが、血清型分布にあまりはつきりとした偏りがなかった。19 株中 O2, O75 がそれぞれ 3 株、O6, O16, O18, O148 がおのおの 2 株みられていた。小林⁹⁾がまとめたところによれば、尿路由来の *E. coli* では O6, O75 が多く、次いで O2, O4, O7 などがよく検出されるとされており、全体としてわれわれのデータもややそれに近いような印象を受けている。

文 献

- 1) 大越正秋, 他: 急性単純性膀胱炎治療およびその後の再発に関する研究—Nalidixic acid による検討一。日泌尿会誌 73: 488~506, 1982
- 2) 河田幸道, 他: 尿路感染症の再発に関する臨床的研究。日泌尿会誌 71: 132~142, 1980
- 3) 熊本悦明, 他: 女子急性単純性膀胱炎における抗

菌剤治療効果の dose response に関する研究: Cinoxacin における検討。Chemotherapy 30(3) 259~276, 1982

- 4) 大越正秋, 石神襄次, 西浦常雄, 熊本悦明, 河田幸道: 膀胱炎 11, 診療新社, 1982
- 5) 小林章男: 臨床材料分離大腸菌の血清型別とくに尿路感染症分離株について。感染症学誌 50: 4~9, 1976

RESEARCH ON RELAPSE AND REINFECTION FOLLOWING ANTIBIOTIC THERAPY OF ACUTE SIMPLE CYSTITIS IN WOMEN : A DOUBLE-BLIND STUDY ON DOSE RESPONSE WITH CINOXACIN (PART 2)

YOSHIAKI KUMAMOTO, AKIRA NISHIO, SYUNJI IKEGAKI,

TAIJI TSUKAMOTO and SHIGERU SAKAI

Department of Urology, Sapporo Medical College

KATSUYUKI MITOBE

Department of Urology, Sakata Municipal Hospital

AKIO HONMA and TATSUO AOYAMA

Department of Urology, Japan Red Cross Asahikawa Hospital

TAKAHIRO TAMIYA, KEIJI TAKATSUKA and SHINICHI MIYAMOTO

Department of Urology, Sunagawa Municipal Hospital

SHOGO SHIMAMURA and MASAHIRO HIKITA

Department of Urology, Sapporo Teishin Hospital

MASAOKI TERADA and CHOSYO ENATSU

Department of Urology, Tomakomai Oji General Hospital

NAOHIKO KODAMA

Department of Urology, General Muroran City Hospital

HITOSHI TANDA, SYUJI KATO and SHIGEKI OHNISHI

Department of Urology, Higashi Sapporo Sanjukai Hospital

SEIJI FURUYA

Detartment of Urology, Japan Red Cross Kitami Hospital

SENZO SAKAI, TSUTOMU MARUYAMA and AKEMI KAI

Department of Microbiology, Tokyo Metropolitan Research Laboratory of Public Health

HIROTSUGU MIYAKE

(Controller)

Department of Public Health, Sapporo Medical College

Cinoxacin was employed to treat women diagnosed as having acute simple cystitis. The therapeutic efficacy was investigated not simply in terms of the cure rate during the treatment period, but also in terms of the recurrence rate during the one week following the completion of the antibiotic administration. In this way, an investigation was made of the degree of sufficiency of the curative effect provided by the cinoxacin therapy.

The patients were female cases of acute simple cystitis which fulfilled the UTI criteria. These patients were divided into four groups on the basis of the daily dosage of cinoxacin that was administered: 800 mg, 400 mg, 200 mg and 100 mg (all of these dosages were divided into two doses); the treatment period with each of these dosages was 3 days. A total of 138 patients were evaluated as showing excellent clinical efficacy at the time of completion of the treatment. These patients were administered a placebo for an additional 7 days, and then they were investigated for any recurrence of the inflammatory symptoms. This investigation was carried out as a comparative study by the double-blind method.

(1) A total of 82 patients were investigated for recurrence of the inflammation; recurrence was judged to be positive in 22 of these patients, for a recurrence rate of 26.8%. There were no significant differences seen between the recurrence rates recorded for the four cinoxacin dosage groups.

(2) The cases of recurrence were judged to be cases of reinfection when either the species of the bacterium or the serotype of *E. coli* isolate at that point was different from that of the bacterium isolated prior to the cinoxacin treatment. Only when the species at the time of recurrence was the same as that of the initially-isolated species, was the recurrence judged to be a case of relapse. Calculation of the reinfection rate and the relapse rate gave values of 8.5% (7/82) and 18.3% (15/82), respectively. The relapse rates as a function of the dosage group showed the following values: 8.0% in the 800 mg group, 17.6% in the 400 mg group, 26.1% in the 200 mg group and 23.5% in the 100 mg group. Thus, it is seen that the relapse rate was somewhat lower in the 800 mg administration group. No clear differences were seen between the rates of reinfection for the four cinoxacin dosage groups.

(3) The bacteria that were isolated following the recurrence were found to show MICs that mostly fell within the range of 1.56 to 3.13 $\mu\text{g/ml}$. This distribution was very similar to the distribution shown by the bacteria that were isolated prior to the cinoxacin therapy.

(4) No correlation was found to exist between the recurrence rate and the bacterial count at the time that the cinoxacin therapy was started.